

## 学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 5 6 2 号	学位授与年月日	平成 22 年 3 月 15 日
氏 名	藤 田 梓		
論文題目	Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism (自閉症患者における血清アディポネクチン濃度の低下)		

博士(医学) 藤 田 梓

## 論文題目

Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism

(自閉症患者における血清アディポネクチン濃度の低下)

## 論文の内容の要旨

### [はじめに]

自閉症は社会的相互作用や言語性コミュニケーションの障害、および、限定された興味と行動様式によって特徴付けられる重篤な発達障害である。その病態生理はいまだ不明であるが、少なくともその一部にはセロトニン系の機能異常が関与すると考えられている。一方、アディポネクチンは近年発見された、脂肪組織で産生されるタンパクである。末梢血において高濃度で循環し、エネルギー代謝のコントロールを行い、インスリン抵抗性とBMIなどの肥満のパラメーターに関係している。さらに、近年の研究により、アディポネクチンはセロトニンの調整を受けていることが明らかにされている。そこで、本研究において我々は自閉症男児を対象としてアディポネクチンの血清中の濃度を測定し、臨床所見との関連性を調べた。

### [対象と方法]

対象は自閉症男児 31 名(平均年齢  $12.1 \pm 2.4$  歳、6～19 歳)、および、同年齢の健常男児 31 名(平均年齢  $11.6 \pm 2.9$  歳、6～19 歳)である。自閉症群のすべてが自閉症のみを有し、他の精神疾患や神経疾患に罹患していないことを確認した。自閉症群 31 名のうち 2 名は採血の 6 ヶ月以上前に抗精神病薬の投与を受けていたが、残りの 29 名はこれまで薬物治療を受けたことがない。自閉症群について、16 歳未満の対象者ではウェクスラー児童用知能検査第 3 版 (WISC-III) によって、また、16 歳以上の対象者ではウェクスラー成人用知能検査改訂版 (WAIS-R) によって知能指数を測定した。また、自閉症診断面接改訂版 (ADI-R) にて自閉症の臨床症状を評価した。

対象者について、体重、身長、腹囲を測定し、Body Mass Index (BMI) を求めた。血液採取は午前 11 時～正午の空腹時に採血し、室温で 30 分間静置した後、遠心分離を行い、200  $\mu$ l に分注し-80℃で保存した。アディポネクチンの濃度は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により測定した。結果の統計解析として、血清アディポネクチン濃度の比較には Unpaired t-test を 1%の有意水準で用い、血清アディポネクチン濃度と症状評価との相関には Pearson の相関係数を 5%の有意水準で用いた。

本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会の承認を得ており、すべての対象者に研究の目的と意義・内容について文書と口頭で十分な説明をし、本人および保護者より書面での同意を得た。

### [結果]

自閉症群と健常群の 2 群間において知能指数、並びに、体重、身長、腹囲、BMI に有意差はなかった。血清アディポネクチン濃度は自閉症群で  $11.0 \pm 4.0$   $\mu$ g/ml (mean  $\pm$  SD)、健常群で  $14.5 \pm 5.3$   $\mu$ g/ml (mean  $\pm$  SD) であり、自閉症群で有意に低下していた ( $p=0.005$ )。自閉症群の血清アディポネクチン濃度は ADI-R の症状のうち、対人的相互理解を示すスコアと負の相関を示した ( $r = -0.542$ ,  $p = 0.014$ )。

### [考察]

自閉症児では、健常児に比し、血清アディポネクチン濃度が有意に低下していることが示された。しかし、血清アディポネクチンは血液脳関門を通過しないことから、血清アディポネクチン濃度の低下が自閉症の病態生理に直接的影響を及ぼしているとは考えられない。従って、自閉症児の血清アディポネクチン濃度と対人的相互理解を示すスコアとの間の負の相関関係についても、病態生理の視点から考察することはできない。しかしながら、この結果は、血清アディポネクチン濃度が低下すればするほど、自閉症の中核症状である対人的相互理解の障害が重度になることを示しており、血清アディポネクチン濃度が自閉症の臨床症状の有用な末梢生物学的マーカーになりえることを示唆している。

さて、セロトニン 2A レセプター拮抗薬であるサルボグレラートを投与すると、血清アディポネクチン濃度が上昇することが報告されている。これらから、セロトニン濃度の上昇はアディポネクチン濃度の低下をもたらす可能性が推測される。自閉症では血中セロトニン濃度が上昇傾向にあることから、一部このことが関係して血清アディポネクチン濃度の低下をもたらしているのかもしれない。しかしながら、本研究では、血中セロトニン濃度は測定しておらず、この推論の証明には今後の検討が必要である。

### [結論]

本研究の結果から、血清アディポネクチン濃度が自閉症の末梢生物学的マーカーとなりうる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

自閉症は男児に多い精神疾患であり、その有病率は 1.57%と報告されている。病態についてはセロトニン仮説、炎症仮説、脂質代謝異常仮説などが提唱されているが、未だ明らかでない。近年、脂肪組織から分泌されるアディポサイトカインと自閉症との関連も報告されているが、抗炎症性アディポサイトカインであるアディポネクチンについては先行研究が見られない。そこで申請者らは自閉症患者血清中のアディポネクチン値を測定し、自閉症の臨床症状を反映する自閉症診断面接改訂版 (ADI-R) の値との相関などを検討した。

対象は 6 ~ 19 歳の自閉症男児 31 名および健常男児 31 名であるが、両者間に体重、身長、腹囲、BMI の差はなかった。知能指数は 16 歳未満ではウェクスラー児童用知能検査第 3 版 (WISC-III)、16 歳以上の対象者ではウェクスラー成人用知能検査改訂版 (WAIS-R) によって測定したが、自閉症患者 (平均±標準偏差:  $85.3 \pm 6.2$ ) では健常者 ( $103.8 \pm 2.7$ ) より有意に低かった ( $p < 0.01$ )。午前 11 時～正午の空腹時に採血し、enzyme-linked immunosorbent assay 法により測定したアディポネクチンの濃度は、自閉症群 ( $11.0 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$ ) で健常群 ( $14.5 \pm 5.3$ ) に比し有意に低下していた ( $p < 0.01$ )。自閉症群の血清アディポネクチン濃度は ADI-R の症状のうち、自閉症の中核症状である対人的相互理解を示すスコアと負の相関を示した ( $r = -0.542$ ,  $p = 0.014$ )。

本研究により自閉症では血清アディポネクチン濃度が低下していることが初めて示され、またこの低下と対人的相互理解の障害が相関することがわかった。血清アディポネクチン濃度と自閉症の病態の関係は不明であるが、血清アディポネクチン濃度はセロトニンにより影響を受けることが知られており、前述の 3 つ仮説をつなぐ要因の一つである可能性もある。以上のような点を、審査委

員会では高く評価した。本研究の臨床的位置づけや前述の仮説との関連についてのさらなる研究が期待される。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	難波 宏樹		
	副査	佐藤 康二	副査	中原 大一郎